

Bruckner-termi előadás

Juhász László

DE Szerves Kémiai Tanszék, Kémiai Glikobiológiai Kutatócsoport

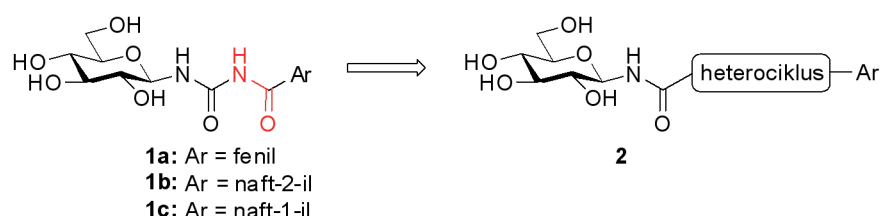
Glükopiranozil-oxadiazol- és triazol-karboxamidok mint GP-inhibitorok: szintézis, enzimkinetika és szerkezet-hatás összefüggések

A cukorbetegség a fejlett nyugati társadalmak lakosságának 9–10%-át érinti, és a 2013-ban közzétett statisztikák alapján a regisztrált betegek száma meghaladta a 382 millió főt, a jelenlegi előrejelzések alapján 2035-re az 592 millió főt is elérheti. [1] Kialakulásának pontos folyamata nem ismert, elsősorban genetikai eredetűnek vélik, míg a nagymértékű elterjedés hátterében az életmóddal kapcsolatos problémák is fontos szerepet játszanak, például a rendszertelen étkezések, a mozgásszegény életmód, a nagyfokú elhízás, illetve a stressz.

Mivel a kialakulás pontos mechanizmusa nem ismert, a betegség gyógyítására nincs lehetőség, csak tüneti kezelésre, ami a normális vércukorszint egyensúlyban tartását jelenti.

A betegség két altípusa ismert, melyek közül az I. típusú, vagy inzulinfüggő cukorbetegség esetében a különböző inzulinkezelési módok alkalmazása jelenti a legfontosabb kezelési módot. A II. típusú, nem inzulinfüggő cukorbetegség esetében több különböző hatóanyag-tartalmú gyógyszer is hozzáférhető a vércukorszint szabályozására, például a szulfonil-karboxamid, a biguanidin-származék, az α -glükózidázgátló, a PPAR γ -agonista tiazolidindion vagy az SGLT-receptor-inhibitor tartalmú készítmények. [2]

Meg kell jegyeznünk, hogy a betegek 90–95%-a II. típusú cukorbetegségben szenved, amely a rövid és hosszú távú szövődmények miatt az egyik legjelentősebb halálozási okká lépett elő. [3] A napjainkban alkalmazott gyógyszeres terápiaik esetében a fellépő mellékhatások mellett problémát



jelent az is, hogy az alkalmazott készítmények az esetek 35–40%-ban hatástalanok, így új terápiás célpontú és mechanizmusú gyógyszerek fejlesztése szükséges. [4,5]

A vércukorszint szabályozásának egyik lehetőségét jelentheti a máj glükóztermelésének a szabályozása, mely folyamat kulczenzime a máj glikogén-foszforiláz (IGP), ami a glikogénben található α -1,4-típusú glikozidos kötések foszforolitikus hasítását végzi. [6] Mivel a megfigyelések szerint mind a szerkezet által termelt, mind pedig a külső forrásból bevitt glükóz áthalad a glikogenolitikus körön, így a szabályozásával mind a két forrásból származó glükóz mennyisége befolyásolható, ami le-

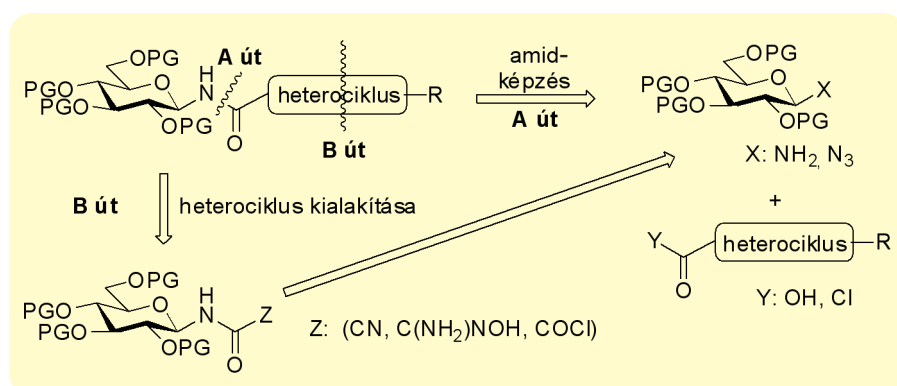
hetőséget teremthet a szerkezet vércukorszintjének a szabályozására.

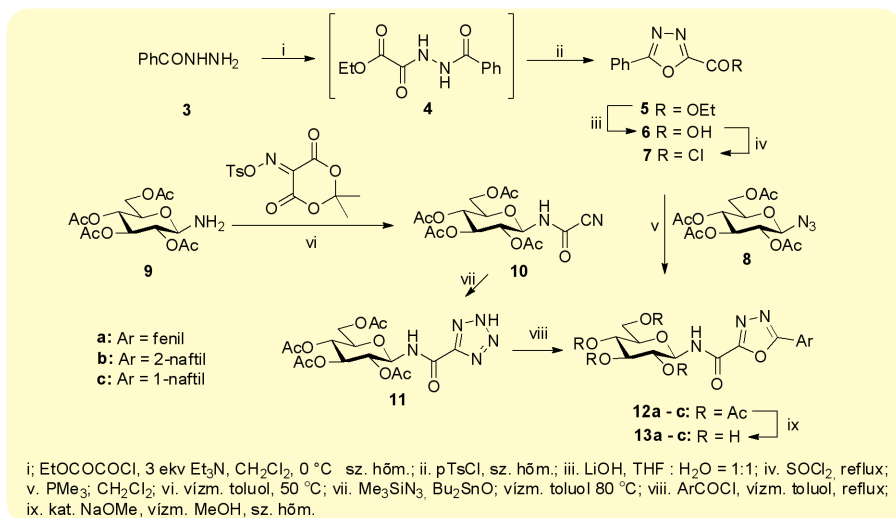
Az elmúlt 20 évben nemzetközi és hazai kutatók nagy számban szintetizáltak változatos szerkezetű vegyületeket, melyek a GP-enzim hatásos inhibitorainak bizonyultak, az elvégzett enzimkinetikai mérések és fehérje-röntgenkristallográfiás vizsgálatok segítségével részletes szerkezet-hatás összefüggéseket állítottak fel. [7,8]

Ezen vegyületek közül az *N*-2-naftoil-*N'*-(β -D-glükopiranozil)-karboxamid (1b, Ar = 2-naftoil) az egyik legjobb glükózanalóg GP-inhibitor, mely nanomolos tartományban gátolja az enzimet. [8]

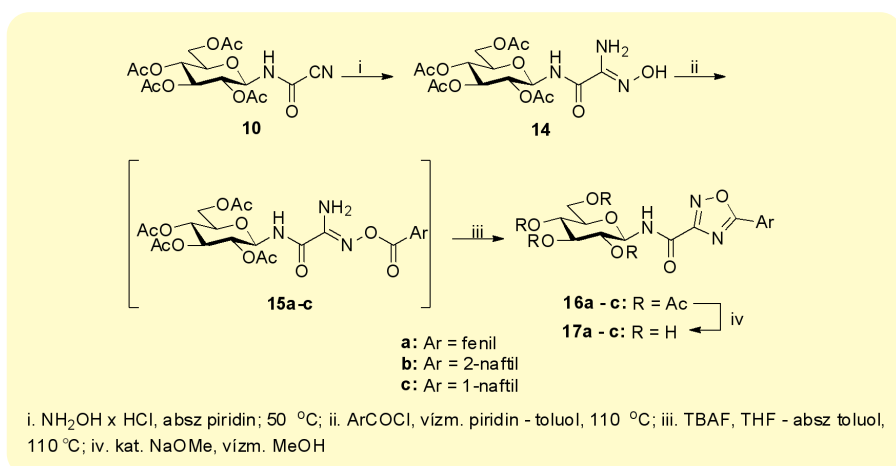
Kutatócsoportunkban e vegyületcsalád

1. ábra. Az *N*-(β -D-glükopiranozil)-oxadiazol-karboxamidok retroszintetikus analízise





2. ábra. 1,3,4-Oxadiazol-karboxamid-származékok előállítása



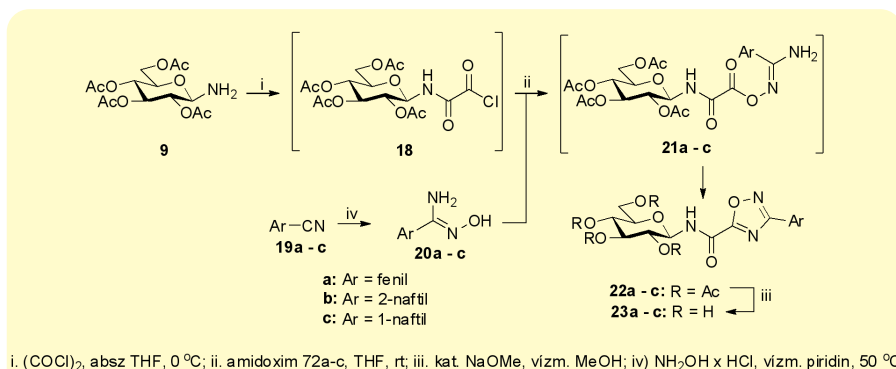
3. ábra. 1,2,4-Oxadiazol-3-karboxamidok előállítása

(1a–c) részletes szerkezet-hatás összefüggés vizsgálata során olyan származékok előállítását végeztük el, melyekben a karbamidegység harmadik NHCO-csoportját helyettesítettük nem klasszikus bioizoszter heterociklusokkal (1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol és 1,3,4-triazol), és tanulmányoztuk az így kapott vegyületek GP-enzim-gátló aktivitását. [9,10]

A célvegyületek előállítását az 1. ábrán bemutatott két retroszintetikus úton kívántuk elvégezni, amelyek kulcsépései az amidkötés kialakítása a heterociklusos karbonsav és a glikopiranozil-amin között (A út), illetve a heterociklus kialakítása az amidkötés jelenlétében (B út).

A szintézist először az A úton kíséreltük megvalósítani, az 5-fenil-1,3,4-oxadia-

4. ábra. 1,2,4-Oxadiazol-5-karboxamidok előállítása



zol-2-karbonsavat (6) jó hozammal állítottuk elő, melyből azonban a 12a származékot csak alacsony kitermeléssel (10%) kaptuk.

A 12a–c 1,3,4-oxadiazol-származékok jó hozamú előállítását ezért az 1. ábrán jelzett B út szerint a 11 tetrazolból végeztük, amelyet a megfelelő savkloridokkal reagáltatva a termékeket közepes/jó hozammal nyertük (2. ábra). A védőcsoportokat Zemplén-féle körülmények között eltávolítva a 13a–c védetlen származékokat jó hozammal izoláltuk.

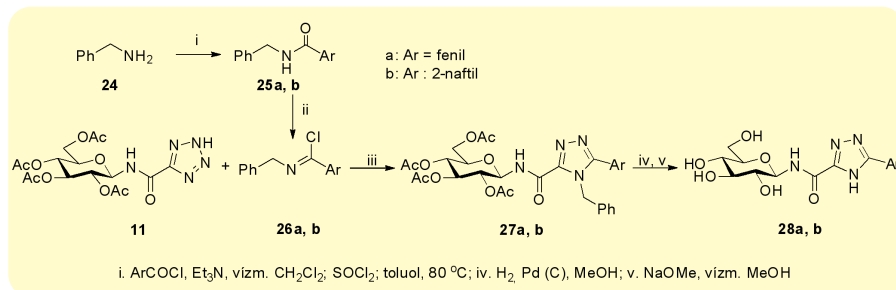
A 17a–c 1,2,4-oxadiazol-3-karboxamidok szintézise a 3. ábra szerint négy lépésben történt: a 10 cianokarbonil-származékot a 14 amid-oximmá alakítottuk, melyet a megfelelő savkloridokkal acilezve (14→15a–c), a gyűrűzárást követően jutottunk a 16a–c 1,2,4-oxadiazolokhoz, melyekből a védőcsoportokat Zemplén-féle körülmények között távolítottuk el.

A regioizomer 23a–c 1,2,4-oxadiazolok előállítását a 9 glükopiranozil-aminből kiindulva a 4. ábrán látható szekvenciának megfelelően végeztük.

Az előállított vegyületek glikogén-foszforiláz (GP) enzimmel szemben végzett inhibíciós vizsgálatai azt mutatták, hogy ezen származékok kevésbé gátolják a GP-enzimet, a gátlási állandók nagyságrendekkel kisebbek, mint az 1 lead vegyületé ($K_i = 0,36$ mM). Külön említést érdemel, hogy vegyülettípusonként más-más aromás oldalláncot tartalmazó származék bizonyult a legaktívabbnak (13b: 2-naftil, $K_i = 30$ mM; 17c: 1-naftil, $K_i = 22$ mM; 23a: fenil, $K_i = 104$ mM), ami arra utalhat, hogy az NHCO-egység helyettesítésére használt oxadiazol-heterociklusok jelentős szerepet játszanak az enzim-szubsztrát kölcsönhatás kialakulásában. E kölcsönhatás tisztázására végzett dokkolási számításokkal a heterogyűrűk eltérő orientációjából származó különböző gátlási állandókat azonban nem sikerült egyértelműen reprodukálni, így ez a kérdés csak fehérjekristallográfiás vizsgálatokkal dönthető el.

A dokkolási számítások során új molekulák (28a, b) hatékonyságát jeleztük előre, melyek szintézise az 5. ábrán látható. Az előállított vegyületek közül a fenil-szubsztituált ($K_i = 1$ mM) származék az eddig előállított legjobb N-(β-D-glükopiranozil)-heteroaril-karboxamid típusú inhibitor.

A vegyületek farmakokinetikai sajátosságait (ADMET; felszívódás, kiválasztódás, metabolizmus és toxicitás) is előrejeleztük, melyek alapján e vegyületek teljesítik a gyógyszerhatóanyagokkal szemben támasztott



5. ábra. 1,3,4-Triazol-karboxamidok előállítása

feltételeket (pl.: Lipinski- és Jörgensen-szabályok, logK_{hsa}, log BB stb.).

Köszönetnyilvánítás. A kutatás az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok (OTKA CK77712, CNK-80709), továbbá a TÁMOP-4.2.2.-08/1/2008-0014, TÁMOP 4.2.1/B-09/1/KONV-2010-0007, és TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0024 konstrukció keretében az Európai Unió támo-

gatásával, a Európai Regionális Fejlesztési Alap és az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

IRODALOM

[1] International Diabetes Federation IDF Diabetes Atlas, 6th ed., <http://www.idf.org/diabetesatlas>, (letöltés: 2014. július 29.)

- [2] L. Somsák, É. Bokor, K. Czifrák, L. Juhász, M. Tóth, in: Topics in the Prevention, Treatment and Complications of Type 2 Diabetes, ed. M. B. Zimring, In-Tech Open Access Publisher, Rijeka, 2011, 103–126.
- [3] P. Zimmet, K. G. M. Alberti, J. Shaw, Nature (2001) 414, 782–861.
- [4] Z. H. Israili, Am. J. Ther. (2011) 18, 117–152.
- [5] R. M. Jones, ed., New Therapeutic Strategies for Type 2 Diabetes: Small Molecule Approaches, Royal Society of Chemistry, 2012.
- [6] N. G. Oikonomakos, Curr. Protein Pept. Sci. (2002) 3, 561–586.
- [7] N. G. Oikonomakos, L. Somsák, Curr. Opin. Investig. Drugs. (2008) 9, 379–395.
- [8] L. Somsák, K. Czifrák, M. Tóth, É. Bokor, E. D. Chrysina, K. M. Alexacou, J. M. Hayes, C. Tiraidis, E. Lazoura, D. D. Leonidas, S. E. Zographos, N. G. Oikonomakos, Curr. Med. Chem. (2008) 15, 2933–2983.
- [9] M. Polyák, G. Varga, B. Szilágyi, L. Juhász, T. Döcsa, P. Gergely, J. Begum, J. M. Hayes, L. Somsák, Bioorg. Med. Chem. (2013) 21, 5738–5747.
- [10] J. Begum, G. Varga, T. Döcsa, P. Gergely, J. M. Hayes, L. Juhász, L. Somsák, Med. Chem. Commun. (2015) 6, 80–89.

Motorbenzinek

Hancsók Jenő, Eller Zoltán, Kriván Eszter:
Korszerű motor- és sugárhajtómű üzemanyagok.
I. Motorbenzinek.
Második, bővített és teljesen átdolgozott kiadás.
Pannon Egyetem, Veszprém, 2014.
Sorozatszerkesztő: Hancsók Jenő egyetemi tanár,
az MTA doktora

E kötet első kiadása azonos címmel 1997-ben jelent meg. Az időközben bővült ismereteket „Mobilitás és környezet” sorozattal, Hancsók professzor szerkesztésében, harminc kötetben a Magyar Kémikusok Lapja is közzétette 2005 márciusa és 2008 augusztusa között.

A 2014-es, második kiadású, bővített, teljesen átdolgozott és kiemelkedően gazdagon illusztrált, 543 számozott oldalas kötet nyolc fejezetet tartalmaz.

A „Mobilitás” rész, mint a kötet második legnagyobb, gazdagon illusztrált (170, túlnyomórészt színes ábrát és 69 táblázatot is tartalmazó) fejezete taglalja a közlekedés és szállítás elsődleges energiaforrásait (köztük a nukleáris energiát és a megújulókat is), jellemzi a motorbenzin-meghajtású Otto-motorokat, és foglalkozik a gépjárművek károsanyag-kibocsátásának szabályozásával. A mobilitást a fenntartható fejlődés egyik feltételének tekintik.

A második, legterjedelmesebb fejezet az Otto-motorok hajtóanyagainak, a hagyományos (kőolajalapú) motorbenzin-komponensek gyártási eljárásaival, a motorbenzin-adalékokkal és a motorbenzin-komponensekből és adalékokból történő kikeverésével foglalkozik; 201 ábra és

72 táblázat segíti az ismeretek megértését. E fejezet törzsét a motorbenzin-keverőkomponensek előállítására szolgáló kőolaj-feldolgozási eljárások (köztük például izomerizálás, reformálás, krakkolás, alkilezés és a maradék-feldolgozás) ismertetése és értékelése adja.

A harmadik fejezet a motorbenzinek jellemző tulajdonságait (pl. illékonyság, oktánszám, stabilitás, korróziós tulajdonságok, összetétel) tárgyalja.

További, rövidebb részek áttekintést adnak a benzinüzemű járművek utóátalakító katalizátorairól, a motorbenzinek és a motorolajok kölcsönhatásairól, a motorbenzinek kezeléséről, a (dugattyús motorokhoz készült speciális igényeket teljesítő) repülőbenzinekről.

A kötet utolsó fejezete a motorbenzinek fejlesztési tendenciáit vázolja rámutat arra, hogy az évtized végéig a motorbenzinek aromástartalmának csökkentése érdekében a komponensek sorában az izoparaffinok (izomerizátumok, alkilátumok) és a bioetanol részarányát növelni szükséges a reformátum- és a krakkbenzin-bekeverés visszafogása mellett.

Az ötkötetesre tervezett mű sorozatszerkesztője és első szerzője Hancsók Jenő egyetemi tanár, a veszprémi Pannon Egyetem MOL Tanszékének volt vezetője, szerkesztőbizottságunk tagja. A kiadvány a legújabb irodalom, saját kutatási eredmények és tapasztalatok alapján készült; korszerű és átfogó ismereteket kínál a témával foglalkozók és az újdonságok iránt érdeklődők számára egyaránt.

Érdeklődéssel várjuk a sorozat további kötetait: a (már készülő) dízelgázolajok, továbbá az alternatív motorhajtóanyagok, sugárhajtómű-üzemanyagok és belső égésű motorok kenőanyagai témákkal foglalkozó kiadványokat.

Rácz László

